



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

Das Translokationskarzinom : ein kindlicher Nierentumor auch bei Erwachsenen

Bruder, Elisabeth ; Moch, Holger

Abstract: The MiT family of translocation-associated renal cell carcinomas comprise approximately 40 % of renal cell carcinomas in young patients but only up to 4 % of renal cell carcinomas in adult patients. The Xp11.2 translocation-associated tumors are the most frequent and were included in the 2004 World Health Organization (WHO) classification. They contain a fusion of the TFE3 gene with ASPSCR1, PRCC, NONO, SPFQ or CLTC resulting in an immunohistochemically detectable nuclear overexpression of TFE3. The Xp11.2 translocation-associated renal cell carcinomas are characterized by ample clear cytoplasm, papillary architecture and abundant psammoma bodies. The TFEB translocation-associated renal cell carcinomas are much rarer and show a biphasic architecture. Fluorescence in situ hybridization permits the detection of a translocation by means of a break apart probe for the TFE3 and TFEB genes and is recommended for the diagnosis of renal cell carcinomas in patients under 30 years of age. The TFE3 and TFEB translocation-associated tumors are classified as MiT family translocation carcinomas in the new WHO classification. The rare renal cell carcinomas harboring an ALK rearrangement with fusion to VCL in young patients with sickle cell trait show a characteristic morphology and are listed in the new WHO classification as a provisional entity.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0151-2>

Other titles: The translocation carcinoma : A pediatric renal tumor also in adults

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-124025>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Bruder, Elisabeth; Moch, Holger (2016). Das Translokationskarzinom : ein kindlicher Nierentumor auch bei Erwachsenen. *Der Pathologe*, 37(2):159-165.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0151-2>



Das Translokationskarzinom

Ein kindlicher Nierentumor auch bei Erwachsenen

Hintergrund

Das Spektrum von Nierenzellkarzinomen bei jungen Patienten unterscheidet sich sowohl morphologisch als auch in der molekularen Pathogenese von den Tumoren des Erwachsenenalters. Während Nierenzellkarzinome die häufigsten Nierentumoren bei erwachsenen Patienten ausmachen, sind sie bei jungen Patienten jedoch äußerst selten. Weniger als 0,1 % pädiatrischer Tumoren insgesamt und weniger als 7 % pädiatrischer Tumoren der Niere sind Nierenzellkarzinome [15, 16, 38].

Während bei erwachsenen Patienten sporadische klarzellige Nierenzellkarzinome mit 70 % der Nierentumoren überwiegen und in einem hohen Prozentsatz somatische Alterationen im Von-Hippel-Lindau (VHL)-Gen zeigen, sind klarzellige Nierenzellkarzinome und somatische Alterationen im VHL-Gen bei Nierenzellkarzinomen junger Patienten selten [15, 33, 34].

Hingegen überwiegen bei jungen Patienten Nierenzellkarzinome assoziiert mit Translokationen der *TFE3*- und *TFEB*-Gene, die als Mikrophthalmia-Transkriptionsfaktor-Familie zusammengefasst werden [14, 15, 17, 44, 48]. In der neuen WHO Klassifikation werden diese Tumoren daher als MiT-Familie der Translokationskarzinome bezeichnet [34].

Klinik und Ätiologie

Etwa 40 % der pädiatrischen Nierenzellkarzinome sind Xp11.2-translokationsassoziierte Nierenzellkarzinome [15, 21]. Auch im Erwachsenenalter kom-

men solche translokationsassoziierten Nierenzellkarzinome vor, sind hier jedoch relativ selten. Lediglich ca. 1,6–4 % der Nierenzellkarzinome des Erwachsenenalters enthalten eine Xp11.2-Translokation [26]. Die t(6;11)-assoziierten Nierenzellkarzinome sind wesentlich weniger häufig als die Xp11.2-Translokationskarzinome. Lediglich etwa 50 Fälle t(6;11)-assoziiierter Karzinome sind weltweit bisher in der Literatur beschrieben worden. Das mittlere und mediane Patientenalter beträgt 31 Jahre [42].

Bei den meisten translokationsassoziierten Nierenzellkarzinomen betrifft der Bruchpunkt das *TFE3*-Transkriptionsfaktor-Gen auf Xp11.2. Als Fusionspartner sind eine Reihe von Genen beschrieben worden: *ASPL*, *PRCC*, *NonO*, *PSF* sowie *CLTC*. Bei einer kleineren Gruppe translokationsassoziiierter Nierenzellkarzinome liegt eine Translokation t(6;11)(p21;q12) mit Fusion des *Alpha-TFEB*-Gens vor. Diese Tumoren werden als t(6;11)-translokationsassoziierte Karzinome bezeichnet [12]. „MiT-Familie der Translokationskarzinome“ dient für beide Gruppen als Überbegriff.

Die Exposition mit zytotoxischer Chemotherapie gilt als Risikofaktor für die Entwicklung von Nierenzellkarzinomen aus der MiT Translokations Familie [7]. Maternale berufliche Exposition mit Kohlenwasserstoffen wurde bei einem 17 Monate alten Patienten beschrieben [48].

Makro- und Histopathologie

MiT-Translokationskarzinome haben kein spezielles makroskopisches, jedoch ein typisches mikroskopisches Erschei-

nungsbild. Das herausragende histologische Muster der Xp11.2-Translokationskarzinome ist das eines papillären Tumors, aufgebaut aus epitheloiden, zytoplasmareichen, „voluminösen“ hellen Tumorzellen mit reichlich Psammomkörperchen (Abb. 1, 2, 3, 4, und 5; [1, 3]).

Xp11.2-Translokationskarzinome können eine überlappende Morphologie zu anderen renalen Neoplasien aufweisen und sollten differenzialdiagnostisch von einem klarzelligen Nierenzellkarzinom, papillären Karzinom, multilokulären zystischen Nierentumor von niedrigem Malignitätspotenzial, einem Onkozytom und epitheloiden Angiomyolipom abgegrenzt werden [8, 22]. Manche *TFE3*-translozierten Nierentumoren enthalten Melaninpigment, in Überschneidung mit *TFE3*-rearrangierten pigmentierten perivaskulären Epitheloidzelltumoren [9, 10]. Die Xp11.2-translozierten Nierenzellkarzinome können morphologisch auch mit den t(6;11)-assoziierten Tumoren überlappen.

Die t(6;11)-translokationsassoziierten Nierenzellkarzinome zeigen typischerweise einen biphasischen Aufbau aus einerseits größeren und andererseits kleineren epitheloiden Zellelementen [44]. Die kleineren Tumorzellen bilden rosettenähnliche Aggregate um Basalmembranmaterial [2, 6, 13]. Die t(6;11)-assoziierten Nierenzellkarzinome schließen in ihrer Peripherie charakteristischerweise einzelne Nierentubuli ein.

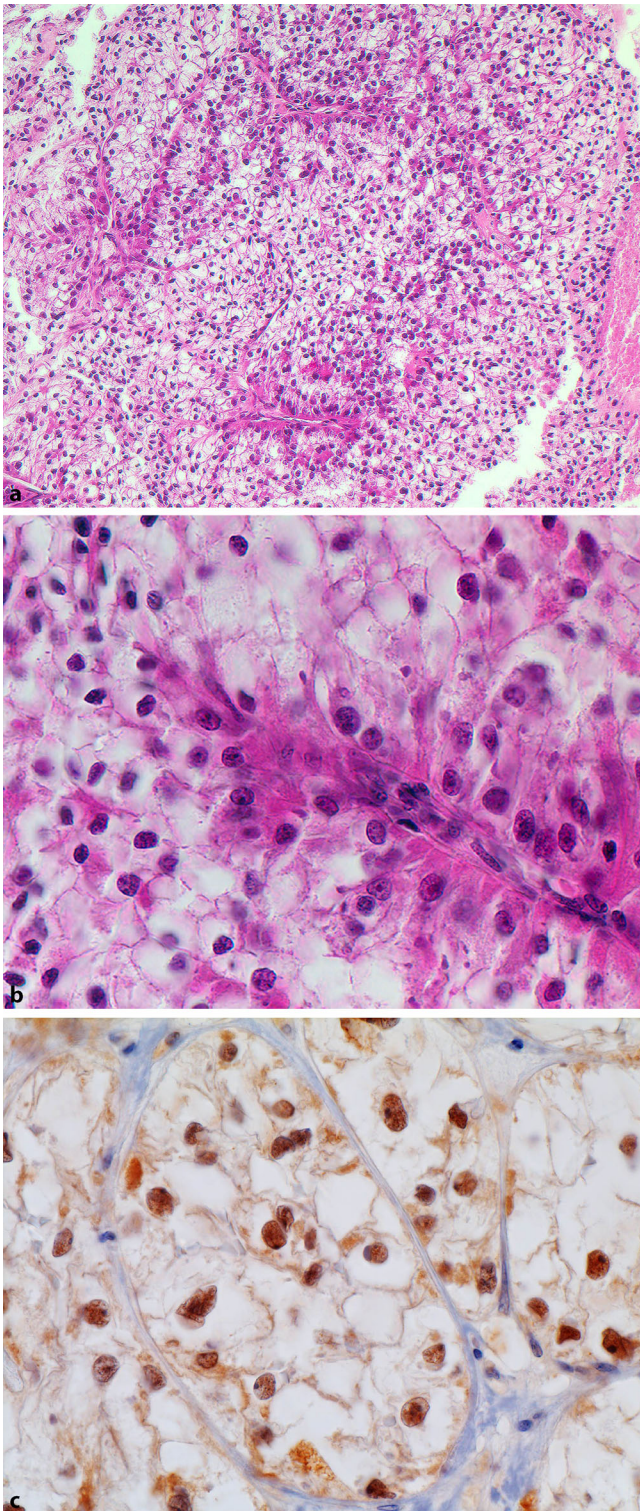


Abb. 1 ◀ Xp11.2-translokationsassoziiertes Nierenzellkarzinom. **a** Die Übersicht zeigt einen klarzelligen Tumor mit solidem fokal pseudopapillärem Wachstumsmuster (HE-Färbung, Vergrößerung 40:1). **b** Der Tumor besteht aus zytoplasmareichen Zellen mit klarem Zytoplasma und solidem und pseudopapillärem Wachstum (HE-Färbung, Vergrößerung 400:1). **c** Die Tumorzellkerne überexprimieren TFE3 (TFE3-Immunhistochemie, Vergrößerung 400:1)

Immunphänotyp

Im Gegensatz zu den meisten übrigen Nierenzellkarzinomen exprimieren MiT-Familien-Translokationskarzinome in nur geringem Ausmaß epitheliale Marker wie Zytokeratine und EMA,

jedoch sind sie positiv für PAX8 und andere tubuläre Marker [11, 42].

Die t(6;11)-assoziierten Tumoren exprimieren melanozytäre Antigene, sind jedoch meist ebenfalls negativ für epitheliale Marker. t(6;11)-assoziierte Nierenzellkarzinome exprimieren dement-

sprechend Melan A und HMB-45 sowie die Zysteinprotease Cathepsin K, wohingegen nur einzelne Xp11.2-Translokationskarzinome Cathepsin K exprimieren [31, 32].

Die starke nukleäre Immunreaktivität mit einem C-terminalen TFE3-Antikörper ist hoch sensitiv [4]. Gleichfalls ist die nukleäre TFEB-Expression hochspezifisch für t(6;11)-assoziierte Translokationskarzinome [6]. Allerdings wird von verschiedenen Gruppen über häufige falsch-positive Resultate berichtet, sodass die Verwendung eines FISH-Tests empfohlen wird [22].

Genetische Befunde

Die Familie der Mikrophthalmia-Transkriptionsfaktoren MiT schließt TFE3, TFEB, TFC und MiTF ein. Bei Nierenzellkarzinomen sind bisher Translokationen mit Einbezug von Xp11.2 und TFEB beschrieben worden.

Xp11.2-translokationsassoziierte Nierenzellkarzinome enthalten Fusionen des *TFE3*-Transkriptionsfaktor-Gens, welches sich auf dem kurzen Arm von Chromosom X findet (Xp11.2), mit einem der multiplen in der Literatur beschriebenen Gene als Fusionspartner, einschließlich *ASPC1* (auch *ASPL* genannt), *PRCC*, *NONO* (auch *p54nrb* genannt), *SFPQ* (auch *PSF* genannt), sowie *CLTC* [1, 3, 17, 39].

TFE3 gehört zur Familie der basischen Helix-Loop-Helix-Leuzin-Zipper(bHLH-LZ)-Transkriptionsfaktoren. Alle MiTF-Mitglieder erkennen und binden das CANNTG-Motiv [25]. Die Fusionstranskripte behalten jeweils unabhängig vom Fusionspartner die TFE3-DNA-Bindungsdomäne bei, die weiterhin im Kern die Funktion eines Transkriptionsfaktors übernimmt. Alle Fusionstranskripte sind strukturell ähnlich und enthalten den C-terminalen Anteil von TFE3 einschließlich der TFE3-DNA-Bindungsdomäne und des nukleären Lokalisationssignals. TFE3 und TFEB üben eine überlappende funktionelle Aktivität aus, indem sie häufig Heterodimere bilden und an identische Targets binden [14, 25].

Die beiden häufigsten Xp11.2-translokationsassoziierten Nierenzellkarzi-

nome sind diejenigen, welche eine t(X;1)(p11.2;q21)-Translokation mit Fusion von *PRCC* und *TFE3* enthalten sowie die t(X;17)(p11.2;q25)-Translokation, welche das *Alveolar Soft Part Sarcoma Chromosome Region Candidate 1*- (*ASPSCR1*)- und *TFE3*-Gen fusioniert. Die gleiche Genfusion *ASPSCR1-TFE3* wird beim alveolären Weichteilsarkom gefunden [1, 5]. *ASPSCR1-TFE3* zeigt eine stärkere transaktivierende Funktion als natives *TFE3*. *ASPSCR1* ist an der intrazellulären Regulation des Glukosetransporters *GLUT4* beteiligt [25].

Die t(6;11)-Translokation fusioniert *TFEB* mit *MALAT1* (auch *Alpha* genannt), und resultiert in einer Überexpression von nativem *TFEB* [18, 28]. Das *Metastasis-Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1*(*MALAT1*)-Gen wird in eine lange nichtkodierende RNA transkribiert, die wahrscheinlich ein nukleäres Gerüst für Ribonukleoprotein-komplexe bildet (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/378938>). Die Bruchpunkte im *MALAT1*- (*Alpha*-) und *TFEB*-Gen sind variabel und über 1,5 kbp bzw. 677 bp verstreut [39]. Daraus resultiert ein *Alpha-TFEB*-Fusionsprodukt unterschiedlicher Länge von bis zu mehr als 2,2 kbp [39].

Überexprimierte *TFE3*-Fusionsproteine und natives *TFEB* agieren als aberrante Transkriptionsfaktoren, die die Expression multipler „downstream targets“ aktivieren, einschließlich solcher, die normalerweise durch den assoziierten MiT-Familien-Transkriptionsfaktor „microphthalmia transcription factor“ aktiviert werden, wie melanozytäre Marker und Cathepsin K [25, 27, 49]. Die *MET*-Rezeptor-Tyrosinkinase nimmt unter den „downstream targets“ von *TFE3*-Fusionstranskripten eine zentrale Schlüsselstellung ein. *MET* wird in alveolären Weichteilsarkomen und Nierenzellkarzinomen durch direkte Transkriptionsaktivierung hochreguliert. In solchen Tumoren konnte ein Ansprechen auf *MET*-Kinase-Inhibition gezeigt werden [49]. Kobos et al. [25] konnten mit *CYP17A1* und *UPP1* zwei weitere *TFE3*-Transkriptions-Targets identifizieren. *CYP17A1* kodiert eine Cytochrom-P450-17-Hydroxylase mit sowohl 17 α -Hydro-

Pathologe 2016 · 37:159–165 DOI 10.1007/s00292-016-0151-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

E. Bruder · H. Moch

Das Translokationskarzinom. Ein kindlicher Nierentumor auch bei Erwachsenen

Zusammenfassung

Die MiT-Familie der translokationsassoziierten Nierenzellkarzinome macht etwa 40 % der Nierenzellkarzinome bei jungen Patienten aus, jedoch nur bis zu 4 % der Nierenzellkarzinome bei Erwachsenen. Xp11.2-translokationsassoziierte Nierenzellkarzinome sind am häufigsten und wurden in der WHO-Klassifikation von 2004 als Subtyp aufgenommen. Sie enthalten eine Fusion des *TFE3*-Gens mit *ASPSCR1*, *PRCC*, *NONO*, *SPFQ*, oder *CLTC*, die zur immunhistochemisch nachweisbaren nukleären Überexpression von *TFE3* führt. Xp11.2-assoziierte Karzinome gehen mit einer charakteristischen Morphologie von Zytoplasmareichtum, papillärem Wachstumsmuster sowie Psammomkörpern einher. *TFEB*-translokationsassoziierte Karzinome sind wesentlich seltener und zeigen einen biphasischen Phänotyp. Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung ermöglicht den Nachweis der Translokation

mithilfe der Break-apart-Sonde sowohl für *TFE3* als auch für *TFEB* und wird für die Diagnostik von Nierenzellkarzinomen bei Patienten < 30 Jahren empfohlen. *TFE3*- und *TFEB*-translokationsassoziierte Nierenzellkarzinome werden in der neuen WHO-Klassifikation gemeinsam als MiT-Familie der translokationsassoziierten Nierenzellkarzinome geführt. Die bisher äußerst selten beschriebenen Nierenzellkarzinome mit *ALK*-Rearrangements zeigen mit Fusionspartner *VCL* bei jungen Patienten mit Sichelzellanämie eine charakteristische Morphologie und werden in der neuen WHO-Klassifikation als provisorische Entität festgehalten.

Schlüsselwörter

Nierenzellkarzinom · Kinder · Jugendliche · Translokation · Klassifikation

The translocation carcinoma. A pediatric renal tumor also in adults

Abstract

The MiT family of translocation-associated renal cell carcinomas comprise approximately 40 % of renal cell carcinomas in young patients but only up to 4 % of renal cell carcinomas in adult patients. The Xp11.2 translocation-associated tumors are the most frequent and were included in the 2004 World Health Organization (WHO) classification. They contain a fusion of the *TFE3* gene with *ASPSCR1*, *PRCC*, *NONO*, *SPFQ* or *CLTC* resulting in an immunohistochemically detectable nuclear overexpression of *TFE3*. The Xp11.2 translocation-associated renal cell carcinomas are characterized by ample clear cytoplasm, papillary architecture and abundant psammoma bodies. The *TFEB* translocation-associated renal cell carcinomas are much rarer and show a biphasic architecture. Fluorescence in situ hybridization permits

the detection of a translocation by means of a break apart probe for the *TFE3* and *TFEB* genes and is recommended for the diagnosis of renal cell carcinomas in patients under 30 years of age. The *TFE3* and *TFEB* translocation-associated tumors are classified as MiT family translocation carcinomas in the new WHO classification. The rare renal cell carcinomas harboring an *ALK* rearrangement with fusion to *VCL* in young patients with sickle cell trait show a characteristic morphology and are listed in the new WHO classification as a provisional entity.

Keywords

Renal cell carcinoma · Children · Adolescents · Translocation · Classification

xylase als auch C17,20-Lyase-Aktivität. Diesem Enzym wird eine breite steroidogene Wirkung zugeschrieben [25]. *UPP1* kodiert Uridinphosphorylase, ein Enzym, welches das Pyrimidinanalogon 5'Deoxy-5'-Fluoruridin zu 5-Fluoruracil (5-FU) konvertieren kann und somit von pharmakologischem Interesse ist [25].

UPP1 ist zudem Target von *EWS-FLI1* in Ewing-Sarkom-Zellen [25].

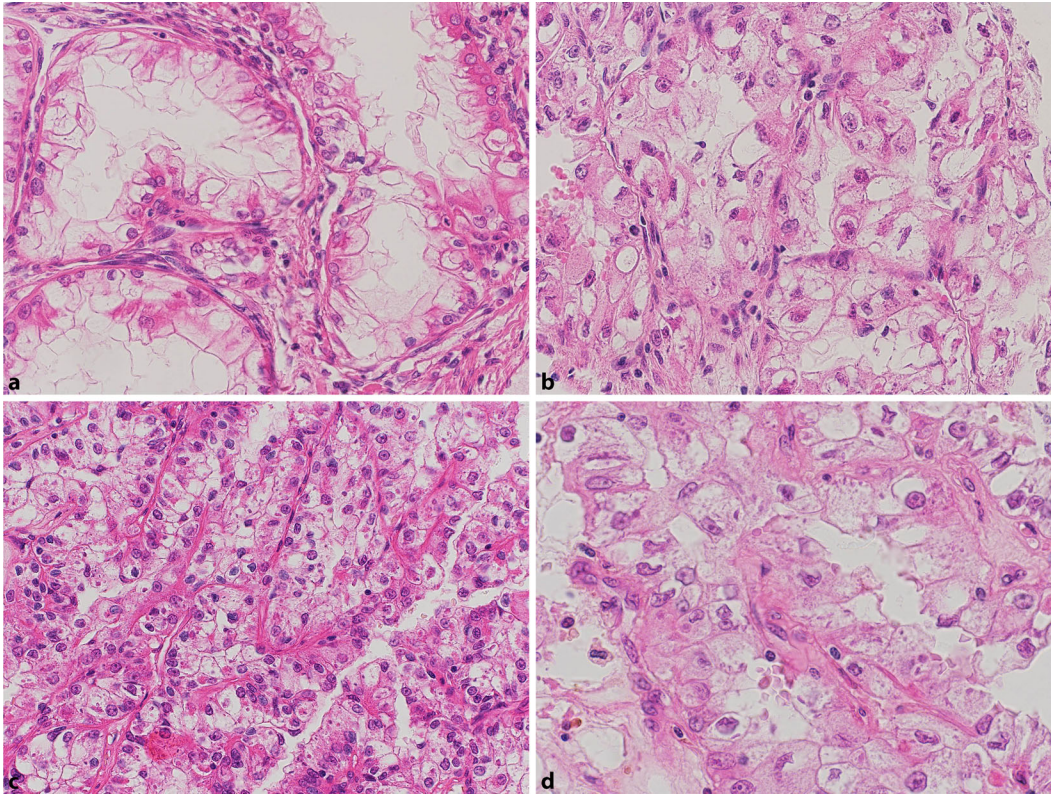


Abb. 2 ◀ Xp11.2-translokationsassoziiertes Nierenzellkarzinom. **a** Dieser Tumor zeigt ein tubuläres Wachstumsmuster (HE-Färbung, Vergrößerung 200:1). **b** Neben tubulären Tumorformationen finden sich weitgehend solide Abschnitte. **c, d** Intrazytoplasmatisch kommen eosinophile Einschlusskörper zur Darstellung. Die Kerne zeigen eine teils deutliche Polymorphie sowie unregelmäßige Kernkonturen (HE-Färbung, Vergrößerung 200:1/400:1)

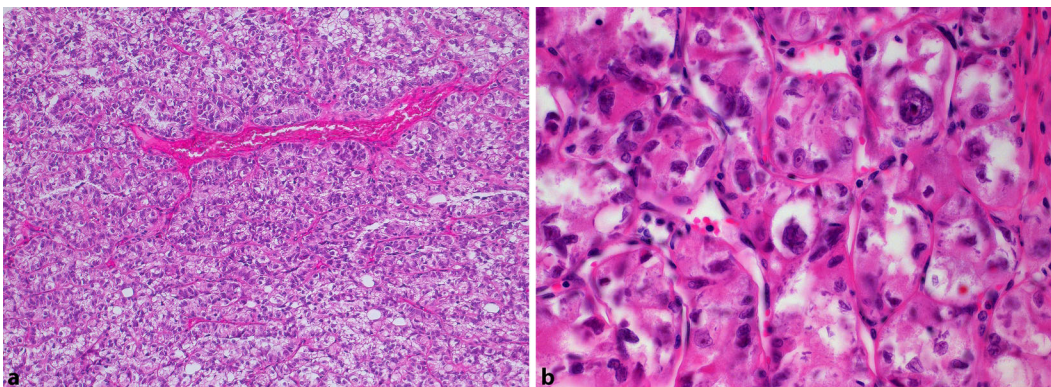


Abb. 3 ◀ Xp11.2-translokationsassoziiertes Nierenzellkarzinom. **a** Tumoren mit solidem Wachstumsmuster und eher eosinophilem Zytoplasma (HE-Färbung, Vergrößerung 100:1). **b** Die Tumorzellkerne weisen eine beträchtliche Kernhyperchromasie und Kernpolymorphie auf (HE-Färbung, Vergrößerung 400:1)

Empfehlung für die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung in der Diagnostik

Im Vergleich zur Immunhistochemie ist die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung mit einer TFE3-break-apart-Sonde weniger fixationsartefaktanfällig [22, 40, 50]. Wie für die TFE3-assoziierten Karzinome ist auch die TFEB-break-apart-FISH weniger anfällig für Fixationsartefakte. Die FISH-Untersuchung wird daher mittlerweile als diagnostischer Goldstandard für die Diagnose an formalinfixiertem, paraffineingebettetem Material empfohlen [13, 36, 44].

Nach den Empfehlungen der Konsensuskonferenz der International Society of Urological Pathology (ISUP) sollte die FISH nicht nur zur Bestätigung eines konventionell-histologischen und immunhistochemischen Verdachts eines translokationsassoziierten Nierenzellkarzinoms angewendet, sondern bei allen Nierenzellkarzinomen bei Patienten unter 30 Jahren eingesetzt werden [44].

Mittels RNA-in-situ-Hybridisierung lassen sich die verschiedenen Fusionspartner zuverlässig darstellen [37].

Prognose

Die Überlebensrate der Patienten mit Xp11.2-translokationsassoziierten Nierenzellkarzinomen ist ähnlich derjenigen von Patienten mit klarzelligen Nierenzellkarzinomen, jedoch deutlich schlechter als die von Patienten mit papillären Nierenzellkarzinomen [21, 24, 34]. In multivariaten Analysen haben ausschließlich Fernmetastasen und höheres Alter bei Diagnose unabhängig den Tod vorausgesagt [47]. Der Fusionsubtyp beeinflusst die Manifestation. ASPSCR1-TFE3-assoziierte Nierenzellkarzinome manifestieren sich häufiger mit regio-

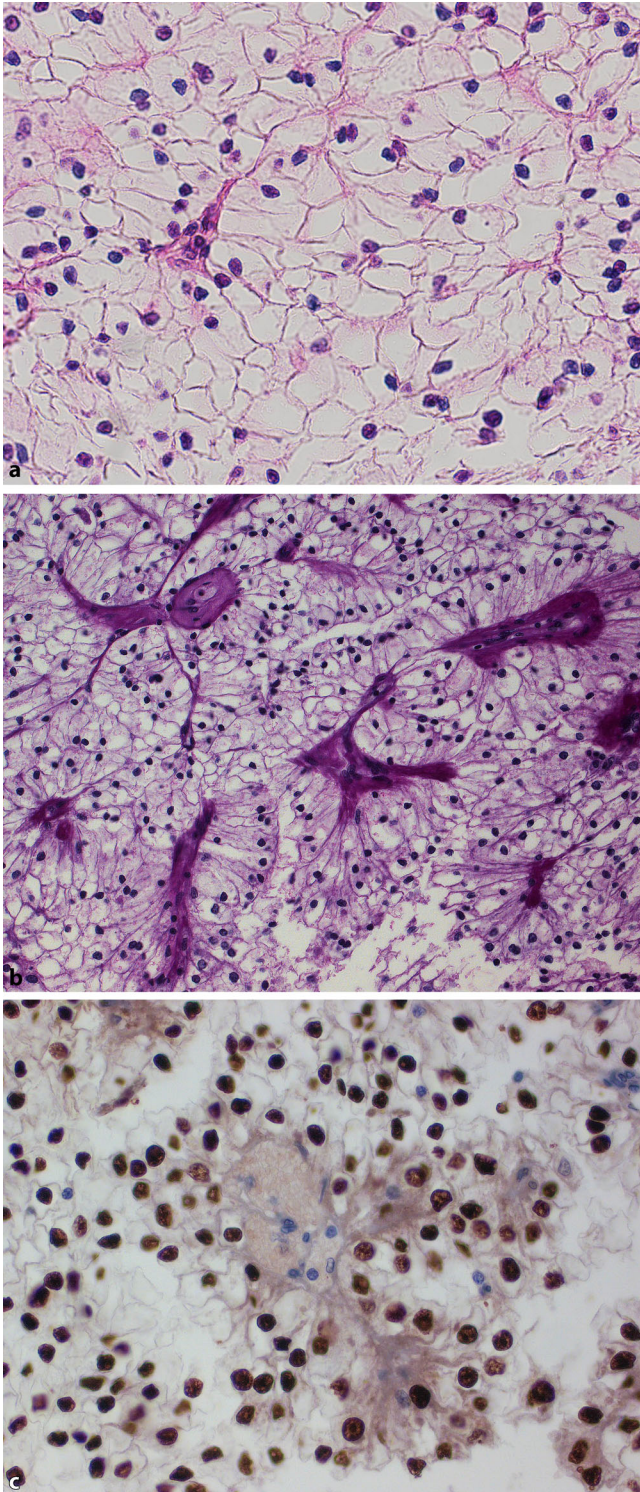


Abb. 4 ◀ Xp11.2-translokations-assoziiertes Nierenzellkarzinom. **a** Solide wachsende Tumoren mit klarzelligem Aspekt müssen differentialdiagnostisch vom konventionellen klarzelligen Karzinom abgegrenzt werden (HE-Färbung, Vergrößerung 400:1). **b** Fokal finden sich Areale mit pseudo-papillärer Architektur (PAS-Färbung, Vergrößerung 100:1). **c** Immunhistochemisch lässt sich eine nukleäre TFE3-Überexpression nachweisen (TFE3-Immunhistochemie, Vergrößerung 200:1)

nen Lymphknotenmetastasen (75 %) im Gegensatz zu PRCC-TFE3-Nierenzellkarzinomen (36 % [34]). Allerdings blieben die meisten der nodalpositiven ASPSCR1-TFE3-Nierenzellkarzinompatienten ohne adjuvante Therapie tumorfrei [20, 47]. Daher sagt mög-

licherweise ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium nicht unbedingt einen schlechten Verlauf voraus [34].

Da bisher erst wenige TFE3-translozierte Tumoren beschrieben worden sind, ist noch kaum etwas über den Verlauf bei diesen Patienten bekannt und es gibt

noch keine zuverlässigen prognostischen Parameter.

Die beschriebenen t(6;11)-translokationsassoziierten Nierenzellkarzinome haben im Allgemeinen einen indolenten Verlauf, mehr als die Xp11.2-translokationsassoziierten Karzinome. Von den etwa 50 publizierten Patienten in der Literatur mit t(6;11)-assoziierten Nierenzellkarzinomen haben 10 % der beschriebenen Tumoren eine Progression mit diffuser Metastasierung entwickelt [44]. Die meisten Tumoren haben sich in einem niedrigen Tumorstadium manifestiert (pT1 oder pT2) und einen insgesamt guten Verlauf genommen. MiT-translokationsassoziierte Nierenzellkarzinome haben jedoch das Potenzial, spät zu metastasieren, teilweise erst 20 oder 30 Jahre nach der initialen Diagnose, was möglicherweise auf ihre typischerweise niedrige Proliferationsrate zurückzuführen sein könnte.

Nierenzellkarzinome mit Fusion des anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-Gens

In den letzten Jahren wurden mehrere Beispiele von Nierenzellkarzinomen beschrieben, bei denen das anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-Gen rearrangiert war [19, 30, 42, 45, 46]. Rearrangements des ALK-Gens sind bei mehreren Tumoren bekannt, wie z. B. den großzelligen anaplastischen Non-Hodgkin-Lymphomen, inflammatorischen myofibroblastischen Tumoren und einem Teil pulmonaler Adenokarzinome [23, 29, 35, 41, 43].

Drei der ALK-rearrangierten Nierenzellkarzinome sind bei pädiatrischen Patienten mit Sichelzellanämie beobachtet worden [42]. In allen Fällen fand sich eine Translokation t(2;10)(p23;q22) mit Fusion der ALK- und Vinculin(VCL)-Gene. Histologisch zeigten die Tumoren ein möglicherweise charakteristisches, solides Wachstumsmuster aus polygonalen bis spindelligen Tumorzellen mit vesikulären Kernen und reichlich eosinophilem Zytoplasma mit Ausbildung intrazytoplasmatischer Lumina, gesäumt von Mikrovilli [19, 42]. Bemerkenswert war zudem ein dichtes lymphoplasmazelluläres Infiltrat. Allen Tumoren gemeinsam

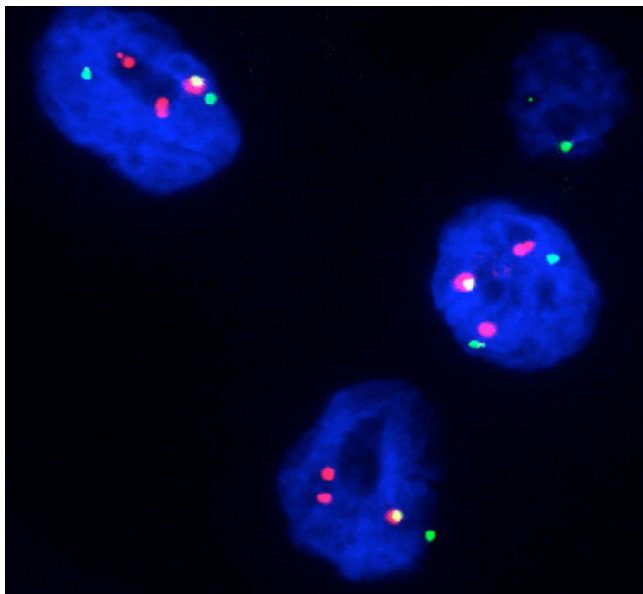


Abb. 5 ◀ Xp11.2-translokationsassoziiertes Nierenzellkarzinom, TFE3-break-apart-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung. Neben einem fusionierten gelben Signal enthalten die Tumorzellen rote und grüne Signale entsprechend einem Rearrangement des *TFE3*-Gens. (Mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. med. Eugenia Haralambieva)

war eine zentrale Lage im Bereich des Nierenmarks [34].

Über die pädiatrischen Patienten hinaus wurden bei 4 Erwachsenen ohne Sichelzellanämie Nierenzellkarzinome mit *ALK*-Rearrangement und Fusion mit anderen Genen berichtet [42]. Bei 2 Tumoren ließ sich eine *TPM3-ALK*- bzw. *EML4-ALK*-Fusion nachweisen, die beiden Patienten überlebten 2 und 7 Jahre ohne Rezidiv bzw. Metastasen [45]. Bei 2 weiteren Tumoren konnten die *ALK*-Fusionspartner über den Ausschluss von *VCL* hinaus nicht identifiziert werden. Diese Tumoren zeigten einen aggressiven Verlauf, die beiden Patienten verstarben bereits nach 1,4 bzw. 4 Jahren am fortgeschrittenen Tumorleiden [46].

Da bisher erst einzelne Nierenzellkarzinome mit *ALK*-Rearrangement bekannt sind, werden diese Tumoren in der WHO-Klassifikation von 2016 solange zunächst als provisorische Tumorentität angesehen, bis zukünftig etwaige weitere Tumoren mit einer besseren Kenntnis der Klinik und des biologischen Verhaltens die Definition eines separaten Tumorsubtyps rechtfertigen.

Fazit für die Praxis

- Vierzig Prozent der Nierenzellkarzinome bei jungen Patienten gehören zur *MiT*-Familie der translokationsassoziierten Nierenzellkarzinome.

- Bis zu 4 % der Nierenzellkarzinome im Erwachsenenalter weisen eine Translokation der *MiT*-Gen-Familie auf.
- Die immunhistochemische Überexpression von TFE3 bzw. TFEB stellt einen sensitiven diagnostischen Marker für TFE3- bzw. TFEB-translokationsassoziierte Nierenzellkarzinome dar. Der immunhistochemische Verdacht auf das Vorliegen eines Translokationskarzinoms sollte durch eine FISH-Untersuchung bestätigt werden.
- Bei Nierenzellkarzinomen von Patienten < 30 Jahre bei nicht eindeutiger Morphologie wird die FISH für TFE3 bzw. TFEB empfohlen.
- Selten können Nierenzellkarzinome ein *ALK*-Rearrangement aufweisen. Diese Tumoren werden als provisorische Tumorentität in der WHO-Klassifikation von 2016 aufgeführt.

Korrespondenzadresse

PD Dr. E. Bruder

Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel
Schönbeinstrasse 40, Basel, Schweiz
elisabeth.bruder@unibas.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E. Bruder und H. Moch geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Argani P, Antonescu CR, Illei PB et al (2001) Primary renal neoplasms with the *ASPL-TFE3* gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. *Am J Pathol* 159:179–192
- Argani P, Hawkins A, Griffin CA et al (2001) A distinctive pediatric renal neoplasm characterized by epithelioid morphology, basement membrane production, focal HMB45 immunoreactivity and t(6;11)(p21.1;q12) chromosome translocation. *Am J Pathol* 158:2089–2096
- Argani P, Antonescu CR, Couturier J et al (2002) PRCC-TFE3 renal carcinomas: morphologic, immunohistochemical, ultrastructural and molecular analysis of an entity associated with the t(X;1)(p11.2;q21). *Am J Surg Pathol* 26:1553–1566
- Argani P, Lai P, Hutchinson B, Lui MY, Reuter VE, Ladanyi M (2003) Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusion: a sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol* 27:750–761
- Argani PLMY, Couturier JBRFJCL (2003) A novel CLTC-TFE3 gene fusion in pediatric renal adenocarcinoma with t(X;17)(p11.2;q23). *Oncogene* 22:5374–5378
- Argani P, Laé M, Hutchinson B et al (2005) Renal carcinomas with the t(6;11)(p21;q12): clinicopathologic features and demonstration of the specific alpha-TFEB gene fusion by immunohistochemistry, RT-PCR, and DNA-PCR. *Am J Surg Pathol* 29:230–240
- Argani P, Laé M, Ballard ET et al (2006) Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood. *J Clin Oncol* 24:1529–1534
- Argani P, Olgac S, Tickoo SK et al (2007) Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol* 31:1149–1160
- Argani P, Aulmann S, Karanjawala Z, Fraser RB, Ladanyi M, Rodriguez MM (2009) Melanotic Xp11 translocation renal cancers: a distinctive neoplasm with overlapping features of PEComa, carcinoma and melanoma. *Am J Surg Pathol* 33:609–619
- Argani P, Aulmann S, Illei PB et al (2010) A distinctive subset of PEComas harbors TFE3 gene fusions. *Am J Surg Pathol* 34:1395–1406
- Argani P, Hicks J, De Marzo AM et al (2010) Xp11 translocation renal cell carcinoma (RCC): extended immunohistochemical profile emphasizing novel RCC markers. *Am J Surg Pathol* 34:1295–1303
- Argani P, Yonescu R, Morsberger L et al (2012) Molecular confirmation of the t(6;11)(p21;q12) renal cell carcinoma in archival paraffin embedded material using a break-apart TFEB FISH assay expands a clinicopathologic spectrum. *Am J Surg Pathol* 36:1516–1526
- Argani P, Yonescu R, Morsberger L et al (2012) Molecular confirmation of t(6;11)(p21;q12) renal cell carcinoma in archival paraffin-embedded material using a break-apart TFEB FISH assay

- expands its clinicopathologic spectrum. *Am J Surg Pathol* 36:1516–1526
14. Argani P (2015) MIT family translocation renal cell carcinoma. *Sem Diagn Pathol* 32:103–113
 15. Bruder E, Passera O, Harms D et al (2004) Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults. *Am J Surg Pathol* 28:1117–1132
 16. Castellanos RD, Aron BS, Evans AT (1974) Renal adenocarcinoma in children: Incidence, therapy and prognosis. *J Urol* 111:534–537
 17. Clark J, Lu Y-J, Sidhar SK et al (1997) Fusion of splicing factor genes PSF and NonO (p54^{nrb}) to the TFE3 gene in papillary renal cell carcinoma. *Oncogene* 15:2233–2239
 18. Davis IJ, His BL, Arroyo JD et al (2003) Cloning of the Alpha-TFE3 fusion in renal tumors harboring the t(6;11)(p21;q13) chromosome translocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:6051–6056
 19. Debelenko LV, Raimondi SC, Daw N et al (2011) Renal cell carcinoma with novel VCL-ALK fusion: new representative of ALK-associated tumor spectrum. *Mod Pathol* 24:430–442
 20. Ellis CL, Eble JN, Subhawong AP et al (2014) Clinical heterogeneity of Xp11 translocation renal cell carcinoma: impact of fusion subtype, age and stage. *Mod Pathol* 27:875–886
 21. Geller JI, Ehrlich PF, Cost NG et al (2015) Characterization of adolescent and pediatric renal cell carcinoma: a report from the children's oncology group study aREN03B2. *Cancer* 121:2457–2464
 22. Green WM, Yonescu R, Morsberger L et al (2013) Utilization of a TFE3 break-apart FISH assay in a renal consultation service. *Am J Surg Pathol* 37:1150–1163
 23. Griffin CA, Hawkins AL, Dvorak C, Henkle C, Ellingham T, Perlman EJ (1999) Recurrent involvement of 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumors. *Cancer Res* 59:2776–2780
 24. Klatte T, Streubel B, Wrba F et al (2012) Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics and prognosis. *Am J Clin Pathol* 137:761–768
 25. Kobos R, Nagai M, Tsuda M et al (2013) Combining integrated genomics and functional genomics to dissect the biology of a cancer-associated, aberrant transcription factor, the ASPSCR1-TFE3 fusion oncoprotein. *J Pathol* 229:743–754
 26. Komai Y, Fujiwara M, Fujii Y et al (2009) Adult Xp11 translocation renal cell carcinoma diagnosed by cytogenetics and immunohistochemistry. *Clin Cancer Res* 15:1170–1176
 27. Kuiper RP, Schepens M, Thijssen J et al (2003) Upregulation of the transcription factor TFEB in t(6;11)(p21;q13)-positive renal cell carcinomas due to promoter substitution. *Hum Mol Genet* 12:1661–1669
 28. Ladanyi M, Lui M, Antonescu CR et al (2001) The der(17)t(X;17)(p11;q25) of human alveolar soft part sarcoma fuses the TFE3 transcription factor gene to ASPL, a novel gene at 17q25. *Oncogene* 20:48–57
 29. Lawrence B, Perez-Atayde A, Hibbard MK et al (2000) TPM3-ALK and TPM4-ALK oncogenes in inflammatory myofibroblastic tumors. *Am J Pathol* 157:377–384
 30. Mariño-Enríquez A, Ou WB, Weldon CB, Fletcher JA, Pérez-Atayde AR (2011) ALK rearrangement in sickle cell trait-associated renal medullary carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 50:146–153
 31. Martignoni G, Pea M, Gobbo S et al (2009) Cathepsin-K immunoreactivity distinguishes MitF/TFE3 family renal translocation carcinomas from other renal carcinomas. *Mod Pathol* 22:1016–1022
 32. Martignoni G, Gobbo S, Camparo P et al (2011) Differential expression of cathepsin K in neoplasms harbouring TFE3 gene fusions. *Mod Pathol* 24:1313–1319
 33. Moch H, Schraml P, Bubendorf L et al (1998) Intratumoral heterogeneity of von Hippel-Lindau gene deletions in renal cell carcinoma detected by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res* 58:2304–2309
 34. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (Hrsg) (2016) WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs, 4. Aufl. IARC, Lyon
 35. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB et al (1994) Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 263:1281–1284
 36. Mosquera JM, Dal Cin P, Mertz KD et al (2011) Validation of a TFE3 break-apart FISH assay for Xp11.2 translocation carcinomas. *Diagn Mol Pathol* 20:129–137
 37. Pflueger D, Sboner A, Storz M et al (2013) Identification of molecular tumor markers in renal cell carcinomas with TFE3 protein expression by RNA sequencing. *Neoplasia* 15:1231–1240
 38. Raney RB, Palmer N, Sutow WW, Baum E, Ayala A (1983) Renal cell carcinoma in children. *Med Ped Oncol* 11:91–98
 39. Rao Q, Liu B, Cheng L et al (2012) Renal cell carcinomas with t(6;11)(p21;q12): a clinicopathologic study emphasizing unusual morphology, novel alpha-TFE3 fusion point, immunobiomarkers and ultrastructural features, as well as detection of the gene fusion by fluorescence in situ hybridization. *Am J Surg Pathol* 36:1327–1338
 40. Rao Q, Williamson SR, Zhang S et al (2013) TFE3 break-apart FISH has a higher sensitivity for Xp11.2 translocation-associated renal cell carcinoma compared with TFE3 or cathepsin K immunohistochemical staining alone: expanding the morphologic spectrum. *Am J Surg Pathol* 37:804–815
 41. Rikova K, Guo A, Zeng Q et al (2007) Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 131:1190–1203
 42. Smith NE, Deyrup AT, Mariño-Enríquez A et al (2014) VCL-aLK renal cell carcinoma in children with sickle-cell trait: the Eighth sickle-cell Nephropathy? *Am J Surg Pathol* 38:858–863
 43. Soda M, Choi YL, Enomoto M et al (2007) Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448:561–566
 44. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN et al (2013) The international society of urological pathology (ISUP) vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 37:1469–1489
 45. Sugawara E, Togashi Y, Kuroda N et al (2012) Identification of anaplastic lymphoma kinase fusions in renal cancer: large-scale immunohistochemical screening by the intercalated antibody-enhanced polymer method. *Cancer* 118:4427–4436
 46. Sukov WR, Hodge JC, Lohse CM et al (2012) ALK alterations in adult renal cell carcinoma: frequency, clinicopathologic features and outcome in a large series of consecutively treated patients. *Mod Pathol* 25:1516–1525
 47. Sukov WR, Hodge JC, Lohse CM et al (2012) TFE3 rearrangements in adult renal cell carcinoma: clinical and pathologic features with outcome in a large series of consecutively treated patients. *Am J Surg Pathol* 36:663–670
 48. Tomlinson GE, Nisen, Timmons CF, Schneider NR (1991) Cytogenetics of a renal cell carcinoma in a 17-month-old child. evidence for Xp11.2 as a recurring breakpoint. *Cancer Genet Cytogenet* 57:11–17
 49. Tsuda M, Davis IJ, Argani P et al (2007) TFE3 fusions activate MET signalling by transcriptional up-regulation, defining another class of tumors as candidates for therapeutic MET inhibition. *Cancer Res* 67:919–929
 50. De Zhong AP, Osborne L et al (2010) Dual-color, break-apart FISH assay on paraffin-embedded tissues as an adjunct to diagnosis of Xp11 translocation renal cell carcinoma and alveolar soft part sarcoma. *Am J Surg Pathol* 34:757–766